



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de grado

Interacciones moleculares de TXNDC5 en distintas patologías

Molecular interactions of TXNDC5
in different pathologies

Autor:

José Gil Guerrero

Directora:

M^a Ángeles Navarro Ferrando

Facultad de Veterinaria

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular

Curso 2020-2021 ---- Grado en Biotecnología



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza

ABREVIATURAS

α -SMA: α -actina del músculo liso
Adipo-R1/AdipoR2: receptor de adiponectina
ADT: tratamiento de privación de andrógenos a largo plazo
AP1: proteína activadora 1
AR: receptor de andrógenos
ATF6: factor de transcripción activador 6
BLOC1: biogénesis del complejo 1 de orgánulos relacionados con los lisosomas
CSCC: carcinoma escamoso de células cutáneas
ceRNA: ácido ribonucleico endógeno competitivo
circRNA: ácido ribonucleico circular
CRC: cáncer colorrectal
CRPC: cáncer de próstata resistente a la castración
CXCL10: ligando 10 de quimiocina con motivo C-X-C
EGF: factor de crecimiento epidérmico
EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
EndoPDI: proteína disulfuro isomerasa de endotelio
ERK1/2: quinasas reguladas por señales extracelulares
Ero1: oxidorreductina 1
ERp46: proteína a46 de retículo endoplasmático
ESCC: carcinoma de células escamosas esofágicas
GLP-1: péptido 1 similar al glucagón
I κ B β : factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en inhibidor de células B alfa
IDH1: isocitrato deshidrogenasa 1
IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGFBP1: proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina
IL: interleuquina
IRE1 α : enzima 1 α (IRE1 α) que requiere serina / treonina-proteína quinasa / endoribonucleasa inositol
HCC: carcinoma hepatocelular
HER2: factor de crecimiento epidérmico humano 2
HERG1: gen 1 relacionado con el éter humano
HIF-1 α : factor inducible por hipoxia 1 α
HSC70: proteína 8 de choque térmico
MEC: matriz extracelular
MET: receptor del factor de crecimiento de hepatocitos
miR: micro ácido ribonucleico (microRNA)
MMP13: metaloproteínasa de matriz 13
mRNA: ácido ribonucleico mensajero
mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero
NADLF: esteatosis hepática
NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
Nox2: NADPH oxidasa 2
Nox4: NADPH oxidasa 4
NR4A1: receptor nuclear huérfano 4A1

PC-TRP: proteína relacionada con la tiorredoxina en el plasma celular
PDI: proteína disulfuro isomerasa
PDIA15: proteína disulfuro isomerasa 15 familia A
PI3K/ATK: vía de señalización de fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) y de la proteína quinasa B (AKT)
Prdx2: peroxirredoxina 2
Prdx4: peroxirredoxina 4
Prx: peroxirredoxina
RA: artritis reumatoide
Ras: enzima codificada por el gen RAF1
RASf: fibroblastos sinoviales de artritis reumatoide
RCC: carcinoma de células renales claras
RE: retículo endoplasmático
RNA: ácido ribonucleico
RMS: rabdomiosarcoma
ROS: especies reactivas de oxígeno
SERPINf1: inhibidor de la peptidasa de serpina 1
siRNA: ácido ribonucleico pequeño de interferencia
SMAD3: proteína homóloga a la proteína morfogénica ósea
SNP: polimorfismo de un solo nucleótido
Srx: sulfirredoxina
TNF- α : factor de necrosis tumoral α
TGF- β : factor de crecimiento transformante β
TGFR1: receptor del factor de crecimiento transformante β 1
TRAF1: factor asociado al receptor de TNF
TRAIL: ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF
TRX: dominio tiorredoxina
TXNDC5: proteína 5 con varios dominios tiorredoxina
UPR: respuesta a proteínas desplegadas
XBP1: proteína de unión a la caja X

ÍNDICE

1. Resumen, abstract, palabras clave.....	1-2
2. Introducción	
I. Estrés oxidativo. Implicaciones en la vida celular y líneas de investigación.....	2
II. TXNDC5.....	2-9
i. El gen <i>TXNDC5</i>	3-5
ii. La proteína TXNDC5.....	5-7
iii. Función de TXNDC5.....	7
iv. Interacciones proteína-proteína de TXNDC5.....	7
v. Implicación de TXNDC5 en diferentes patologías.....	7-8
3. Objetivos.....	8

4. Materiales y métodos.....	8
5. Resultados y discusión	
I. Interacciones de TXNDC5 en Cáncer.....	10-11
i. Expresión de TXNDC5 a través de vías de señalización dependientes de CircRNAs.....	11
ii. Expresión de TXNDC5 a través de la inducción de hipoxia por el factor HIF-1 α	12
iii. Expresión de TXNDC5 a través de NR4A1.....	12-13
iv. Expresión de TXNDC5 a través de la vía PI3K/ATK.....	13-14
v. Inhibición de SERPINF1 y TRAF1 por TXNDC5.....	14
vi. Interacción TXNDC5-Srx y su inhibición en Carcinoma pulmonar...	14-15
vii. Mecanismos de acción desconocidos de TXNDC5 en cáncer.....	15
II. Interacciones de TXNDC5 en artritis reumatoide.....	16
i. Expresión de TXNDC5 por aumento de la hipoxia.....	16
ii. El papel de TNXDC5 en la expresión génica en RA.....	16
iii. Expresión de TXNDC5 por miR-573.....	17
iv. Inactivación de IGFBP1 por TXNDC5.....	17
v. Inactivación de la vía NF- κ B por TXNDC5.....	17
III. Interacciones de TXNDC5 en diabetes	
i. Papel de TXNDC5 en Diabetes tipo I.....	17-18
ii. Papel de TXNDC5 en Diabetes tipo II.....	18
IV. Interacciones de TXNDC5 en fibrosis.....	18-19
i. Papel de TXNDC5 en la fibrosis cardíaca.....	19-20
ii. Papel de TXNDC5 en la fibrosis pulmonar.....	20
iii. Papel de TXNDC5 en la fibrosis renal.....	20-21
6. Conclusiones, conclusions.....	21-22
7. Bibliografía.....	22-25

1. RESUMEN

TXNDC5, oficialmente denominada Thioredoxin domain containing 5 en inglés, es una proteína codificada por el gen *TXNDC5*. Se localiza principalmente en el retículo endoplasmático (RE), aunque también está presente en el aparato de Golgi, lisosomas, vacuolas, citosol, membrana plasmática e incluso en el medio extracelular. Es una proteína muy regulada a nivel génico y muy conservada filogenéticamente. Posee actividad disulfuro isomerasa, catalizando el reordenamiento de puentes disulfuro gracias a las condiciones redox del interior del RE, y actividad chaperona.

Su expresión se extiende a lo largo de una gran cantidad de tejidos, aunque es más abundante en hígado, plasma, endotelio y bazo. TXNDC5 interacciona con múltiples proteínas, participando en el desarrollo de cáncer cutáneo, gástrico, de colon, esófago, estómago, hígado, pulmón, próstata, riñón, cuello uterino y músculo estriado, entre otros. También juega un papel importante en artritis reumatoide, diabetes mellitus, esteatosis hepática y fibrosis.

Sin embargo, el mecanismo de acción que emplea TXNDC5 en estas patologías está muy poco estudiado. A lo largo del presente estudio comprobaremos que, en estas enfermedades, TXNDC5 es regulado por factores de transcripción y distintos RNAs. También observaremos que la mayoría de las vías que activa TXNDC5 se especializan en aliviar el estrés oxidativo del RE en células, garantizando la supervivencia de las células afectadas en situaciones redox e hipóxicas y, por lo tanto, inhibiendo la apoptosis.

ABSTRACT

TXNDC5, officially called Thioredoxin domain containing 5, is a protein encoded by the *TXNDC5* gene. It is located mainly in the endoplasmic reticulum (ER), although it is also present in the Golgi apparatus, lysosomes, vacuoles, cytosol, plasma membrane and even in the extracellular environment. It is a highly regulated protein at a genetic level and highly conserved phylogenetically. It has disulfide isomerase activity, catalyzing the rearrangement of disulfide bridges due to the redox conditions inside the ER, and chaperone activity.

Its expression extends throughout a large number of tissues, although it is more abundant in liver, plasma, endothelium, and spleen. TXNDC5 interacts with multiple proteins, participating in the development of skin cancer, gastric, colon, esophagus, stomach, liver, lung, prostate, kidney, cervix and striated muscle, among others. It also plays an important role in rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, hepatic steatosis, and fibrosis.

However, the mechanism of action used by TXNDC5 in these pathologies has been poorly studied. Throughout this study we will verify that, in these diseases, TXNDC5 is regulated by transcription factors and different RNAs. We will also observe that most of the pathways activated by TXNDC5 are specialized in alleviating the oxidative stress of ER in cells, guaranteeing the survival of the affected cells in redox and hypoxic situations and, therefore, inhibiting apoptosis.

PALABRAS CLAVE

TXNDC5, estrés oxidativo, hipoxia, cáncer, artritis reumatoide, diabetes, fibrosis.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Estrés oxidativo. Implicaciones en la vida celular y líneas de investigación.

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y su mantenimiento en la célula a bajas concentraciones es crucial en el devenir de procesos tan vitales como la fosforilación de proteínas, la activación de varios factores transcripcionales, la apoptosis, el correcto desarrollo del sistema inmune o la diferenciación. Éstas se originan como subproductos metabólicos de reacciones enzimáticas y no enzimáticas, fundamentalmente en las reacciones implicadas en la cadena respiratoria, la síntesis de prostaglandinas, la fagocitosis y el sistema citocromo P450. Además, las ROS son producidas fundamentalmente por las mitocondrias, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (1).

No obstante, a pesar de que estos orgánulos tienen la capacidad intrínseca de captar ROS, la célula requiere de otros mecanismos redox de respuesta ante un desequilibrio de especies reactivas de oxígeno en el interior celular (1). La presencia de especies reactivas de oxígeno en exceso o en defecto recibe el nombre de estrés oxidativo y es especialmente perjudicial para la célula. El oxígeno (O_2) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) son dos ejemplos de moléculas que pueden funcionar ya sea mejorando la señalización del crecimiento celular o causando un efecto destructivo en nucleótidos, lípidos y proteínas dependiendo de su concentración en la célula (2).

Si no se controla rigurosamente, el estrés oxidativo puede ser responsable de la inducción de varias enfermedades, tanto crónicas como degenerativas, además de acelerar el proceso de envejecimiento corporal. La suplementación con antioxidantes de diversa índole tales como vitamina E o algunos flavonoides ha sido descrita como eficaz a la hora de reducir la concentración de ROS, aunque son resultados no concluyentes (1).

Es por este motivo que se han abierto nuevas direcciones de investigación frente al estrés oxidativo, centrándose muchos estudios recientes en los efectos producidos por el desequilibrio de algunas parejas metabólicas como tiol/disulfuro. Existen numerosas enzimas redox que no sólo protegen los componentes celulares de los daños oxidativos, sino que también reciclan las moléculas dañadas a través de reacciones de intercambio de enlaces tiol/disulfuro para mantener la homeostasis redox. Entre estas enzimas se encuentra la súperfamilia de tiorredoxinas, la cual incluye a las peroxirredoxinas (Prx), ferorredoxinas, proteínas disulfuro isomerasas (PDI), etc. La mayoría de estas enzimas comparten una característica estructural común al contener dominios tiorredoxina (TRX) similares a través de los cuales se cumplen las reacciones de intercambio de enlaces disulfuro (2).

2.2 TXNDC5

Oficialmente denominada *Thioredoxin Domain Containing 5*, o proteína 5 que contiene varios dominios de tiorredoxina (TXNDC5). Aunque nos vamos a referir a ella con dicho nombre a lo largo de toda la memoria, es conveniente saber que también se

le conoce como proteína del retículo endoplasmático 46 (ERp46); proteína disulfuro isomerasa familia A, miembro 15 (PDIA15); proteína relacionada con la tiorredoxina en el plasma celular (PC-TRP) o proteína disulfuro isomerasa de endotelio (EndoPDI) (3,4).

Pertenece a la familia de las PDI, proteínas que mantienen la homeostasis redox en el interior del RE mediante reacciones de reordenamiento de puentes disulfuro (2).

2.2.1 El gen *TXNDC5*

TXNDC5 es un gen que codifica para la proteína homónima TXNDC5. En *Homo sapiens*, se localiza en la cadena negativa del cromosoma 6, concretamente en la posición 6p24.3, y posee una longitud de 29.565 pares de bases, que se dividen en 10 exones y 9 intrones. *TXNDC5* codifica para seis transcritos primarios distintos mientras es leído por splicing alternativo. De todos ellos, sólo dos codifican para la proteína, TXNDC5-001 y TXNDC5-003 (3).

- TXNDC5-001. Este transcrito genera la isoforma 1 de la proteína TXNDC5, reconocida como la secuencia canónica, y que contiene 2964 nucleótidos que codifican para los 10 exones originales. (3)
- TXNDC5-003. Este transcrito genera la isoforma 2 de TXNDC5, y contiene únicamente 1301 nucleótidos que se distribuyen en 8 exones. Comparte un 75% de identidad con la isoforma 1 y se considera la isoforma “truncada” de la proteína porque carece de los primeros 324 nucleótidos del extremo N-terminal, es decir, no posee el primer exón. (2,3)

Genes ortólogos y parálogos

Se han encontrado numerosos ortólogos del gen *TXNDC5* en otras especies. Se pueden ver reflejados en la *Tabla 1*. De igual modo, existen diferentes genes parálogos en *Homo sapiens*, los cuales se observan en la *Tabla 2* (5).

Organismo	Clasificación taxonómica	Gen	Similitud con <i>Homo sapiens</i>
Chimpancé (<i>Pan troglodytes</i>)	Mammalia	<i>TXNDC5</i>	99.44 (n) 98.98 (a)
Ratón (<i>Mus musculus</i>)	Mammalia	<i>Txndc5</i>	86.81 (n) 89.57 (a)
Rata (<i>Rattus norvegicus</i>)	Mammalia	<i>Txndc5</i>	85.83 (n) 89.84 (a)
Vaca (<i>Bos taurus</i>)	Mammalia	<i>TXNDC5</i>	85.42 (n) 89.33 (a)
Perro (<i>Canis familiaris</i>)	Mammalia	<i>TXNDC5</i>	85.91 (n) 87.76 (a)
Zarigüeya (<i>Monodelphis domestica</i>)	Mammalia	<i>TXNDC5</i>	78 (a)
Ornitorrinco (<i>Ornithorhynchus anatinus</i>)	Mammalia	<i>TXNDC5</i>	69 (a)
Gallo (<i>Gallus gallus</i>)	Aves	<i>TXNDC5</i>	74.53 (n) 74.53 (a)
Lagarto (<i>Anolis carolinensis</i>)	Reptilia	<i>TXNDC5</i>	66 (a)
Rana de uñas africana (<i>Xenopus laevis</i>)	Amphibia	BC045245.1	76.01 (n)
Rana de uñas tropical (<i>Xenopus tropicalis</i>)	Amphibia	MGC75894	76.45 (n)
Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	Actinopterygii	Dr.25420	76.05 (n)
Trucha arcoíris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Actinopterygii	BX307368.1	75.21 (n)
Ascidia (<i>Ciona intestinalis</i>)	Ascidacea	Cin.2468	73.28 (n)
Ascidia (<i>Ciona savignyi</i>)	Ascidacea	–	44 (a)
Mosca de la fruta (<i>Drosophila melanogaster</i>)	Insecta	<i>Prtp</i>	54.83 (n) 47.16 (a)

Mosquito (*Anopheles gambiae*) Insecta AgaP_AGAP000044 53.96 (n) 43.51 (a)
Tabla 1. Clasificación de todos los genes ortólogos de *TXNDC5* de *Homo sapiens* por reino y por especie. El grado de similitud viene expresado en porcentaje de nucleótidos idénticos (n), de aminoácidos idénticos (a) o ambos (5).

Gen	Proteína	Identidad con TXNDC5
PDIA2	Proteína Disulfuro Isomerasa Familia A miembro 2 (PDIA2)	0.274
PDIA4	Proteína Disulfuro Isomerasa Familia A miembro 4 (PDIA4)	0.340
P4HB	Subunidad β de Prolil-4-hidroxilasa (P4HB)	0.265
PDIA3	Proteína Disulfuro Isomerasa Familia A miembro 3 (PDIA3)	0.248
PDILT	Proteína parecida a Disulfuro Isomerasa exclusiva de los testículos (PDILT)	0.250
PDIA5	Proteína Disulfuro Isomerasa Familia A miembro 5 (PDIA5)	0.288
PDIA6	Proteína Disulfuro Isomerasa Familia A miembro 6 (PDIA6)	0.349
TXNDC11	Proteína que contiene Dominio de Tiorredoxina 11 (TXNDC11)	-
TMX3	Proteína Transmembrana relacionada con Tiorredoxina 3 (TMX3)	0.507
ERP44	Proteína de Retículo Endoplasmático 44 (ERp44)	0.333
TMX4	Proteína Transmembrana relacionada con Tiorredoxina 4 (TMX4)	0.293
TMX1	Proteína Transmembrana relacionada con Tiorredoxina 1 (TMX1)	0.289
ERP27	Proteína de Retículo Endoplasmático 27 (ERp27)	-
DNAJC10	Miembro 10 de la familia C del homólogo de DnaJ (DNAJC10)	0.266
QSOX1	Quiescina Sulfhidril Oxidasa 1 (QSOX1)	0.280
QSOX2	Quiescina Sulfhidril Oxidasa 2 (QSOX2)	0.303
TXN1	Tiorredoxina 1 (TXN1)	0.338
TXN2	Tiorredoxina 2 (TXN2)	0.273
TXNDC2	Proteína que contiene Dominio de Tiorredoxina 2 (TXNDC2)	0.298
TMX2	Proteína Transmembrana relacionada con Tiorredoxina 2 (TMX2)	0.327
FLT3	Proteína que interacciona con Dedos de Zinc 1 (FLT3)	0.324
SZT2	Subunidad del complejo KICSTOR (SZT2)	0.333
DVL2	Proteína de Polaridad de Segmento Despeinado 2 (Dvl2)	0.325
HMCN1	Hemicentina 1 (HMCN1)	0.368

Tabla 2. Presentación de los genes parálogos de *TXNDC5* y la proteína que codifican, junto al grado de identidad (5,6).

Regulación transcripcional

TXNDC5 es regulado por varios factores de transcripción, la mayoría de los cuales participan en procesos celulares en respuesta al mal plegamiento de las proteínas, estrés del retículo endoplasmático, hipoxia, diferenciación, proliferación, apoptosis y desarrollo del cáncer. En la *Tabla 3* se recogen los factores de transcripción que participan en la regulación de *TXNDC5*, así como aquellos predichos a modular la expresión del gen teniendo en cuenta observaciones experimentales (3).

Factor de transcripción	Proceso biológico	Tejido en el que se expresa
HTF/HER-2	Receptor del factor de crecimiento	Tejido epitelial
ATF6	Cremallera de leucina en respuesta a proteínas mal plegadas a través de cAMP	Expresión ubicua
XBP1	Diferenciación de células plasmáticas en respuesta al estrés del RE	Expresión ubicua
Pax6	Morfogénesis cerebral y ocular	Desarrollo de órganos sensoriales, sistema nervioso central and sistema endocrino
ATF	Diferenciación, proliferación y apoptosis	Expresión ubicua
cMyb	Pro-oncogén	Expresión ubicua
Max1	Proliferación y apoptosis a través del complejo H3 Lys-9 metil-transferasa	Expresión ubicua
Arnt	Activador procarcinógeno de PAH en	Expresión ubicua

	respuesta a la hipoxia	
USF1	Diferenciación y proliferación celular	Expresión ubicua
	Factor de transcripción FCHL	Músculo y tejido adiposo
	(hiperlipidemia combinada familiar)	

Tabla 3. Factores de transcripción que controlan la expresión de *TXNDC5* (7,8).

Regulación post-transcripcional

Es importante destacar que la expresión del mRNA de *TXNDC5* está regulada por el gen *MUTED*. Dicho gen, que codifica para el componente BLOC1S5 del complejo de formación de lisosomas BLOC1, se encuentra en la región upstream inmediata de *TXNDC5* (2). Aunque no existe ningún marco de lectura para el complejo *MUTED-TXNDC5*, en ocasiones se ha observado una lectura parcial del complejo que incluye el transcrito del gen *MUTED* y los cuatro primeros exones del gen *TXNDC5*. La presencia de este complejo podría explicar la incoherencia entre los niveles de expresión de mRNA y de proteína TXNDC5 en algunos tejidos (3).

2.2.2 La proteína TXNDC5

Se trata de una proteína de 47628,86 Da de peso molecular y un punto isoelectrico de 5,63. TXNDC5 ostenta una longitud de 432 aminoácidos, de los cuales los primeros 32 aminoácidos del extremo N-terminal se corresponden con el péptido señal, mientras que los últimos cuatro del extremo C-terminal equivalen al motivo Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) (2), secuencia que indica la presencia permanente de la proteína en el lumen del retículo endoplasmático (RE) en especies vertebradas (9).

Adicionalmente, y atendiendo a su nombre, posee tres dominios análogos de tiorredoxina ubicados en los residuos 36-169, 170-295 y 304-429 (10). Para que los dominios tiorredoxina puedan ejercer su función, es necesaria la presencia del motivo de secuencia Cys-Gly-His-Cys (CGHC), ya que serán las cisteínas de ambos extremos las que se encarguen de catalizar la actividad disulfuro isomerasa de la proteína, a parte de la actividad chaperona propia de las proteínas de RE (2).

- Dominio TRX 1. Las cisteínas se encuentran en las posiciones 89-92.
- Dominio TRX 2. Las cisteínas ocupan los residuos 217-220.
- Dominio TRX 3. Las cisteínas son halladas en las posiciones 350-353.

Por contraste, y en comparación con otras PDI, TXNDC5 carece de un dominio propio de unión a sustratos pequeños (2).

La distribución de los dominios a lo largo de la proteína se indica en la *Figura 1*.



Figura 1. Representación esquemática de los dominios TRX de TXNDC5. De izquierda a derecha se encuentran TRX1, TRX2 y TRX3 (3).

Igualmente, aunque aún no se ha logrado determinar la estructura tridimensional de la proteína, sí que se ha podido llevar a cabo la cristalización de cada uno de los dominios TRX por separado (10). La *Figura 2* ilustra la estructura terciaria de los

mismos (11–13), mientras que la *Figura 3* representa la predicción de la proteína completa (10).

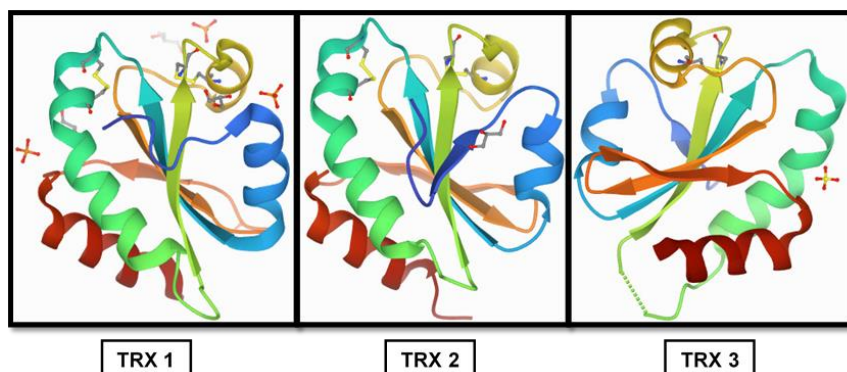


Figura 2. Estructura terciaria cristalográfica de los dominios TRX de TXNDC5 obtenidos mediante difracción de rayos X (11–13).

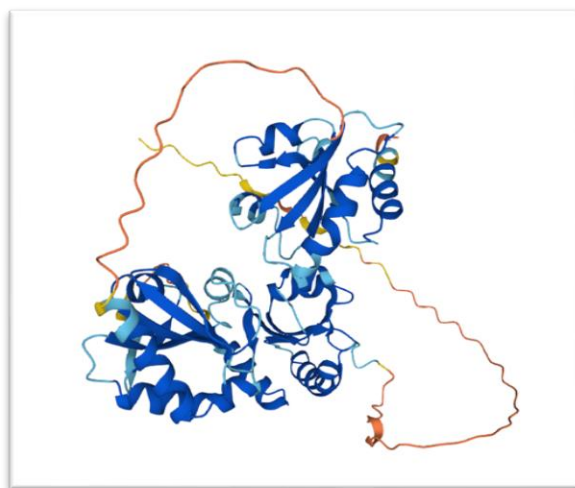


Figura 3. Predicción de la estructura terciaria de TXNDC5 (10).

Modificaciones post-traduccionales

Con el propósito de que la proteína efectúe su función de forma correcta, es necesaria la formación de puentes disulfuro entre las cisteínas de cada uno de los motivos de secuencia CGHC de los dominios. Una vez la proteína se ha plegado correctamente, los residuos de cisteína se encontrarán en una situación de vecindad termodinámicamente estable que favorecerá la reacción en presencia de oxígeno molecular (O_2). A fin de que este proceso tenga lugar de la manera más rápida posible, TXNDC5 es ayudada por otras enzimas del RE formadoras de puentes disulfuro, como la oxirreductina de retículo endoplasmático 1 (Ero1), la peroxirredoxina 2 (Prdx2) o la peroxirredoxina 4 (Prdx4) (2).

Localización celular

Como se ha sugerido, TXNDC5 se ubica principalmente en el RE, pero es posible observarla en otras localizaciones: aparato de Golgi, mitocondrias, lisosomas, vacuolas, citosol, membrana plasmática e incluso en el medio extracelular (2).

Localización orgánica

Se halla principalmente en hígado, plasma sanguíneo, tejidos endoteliales y bazo (14,15), aunque TXNDC5 se ubica en muchos otros tejidos, y en cada uno de ellos se encuentra a distintas concentraciones, tal y como queda reflejado en la *Figura 4*.

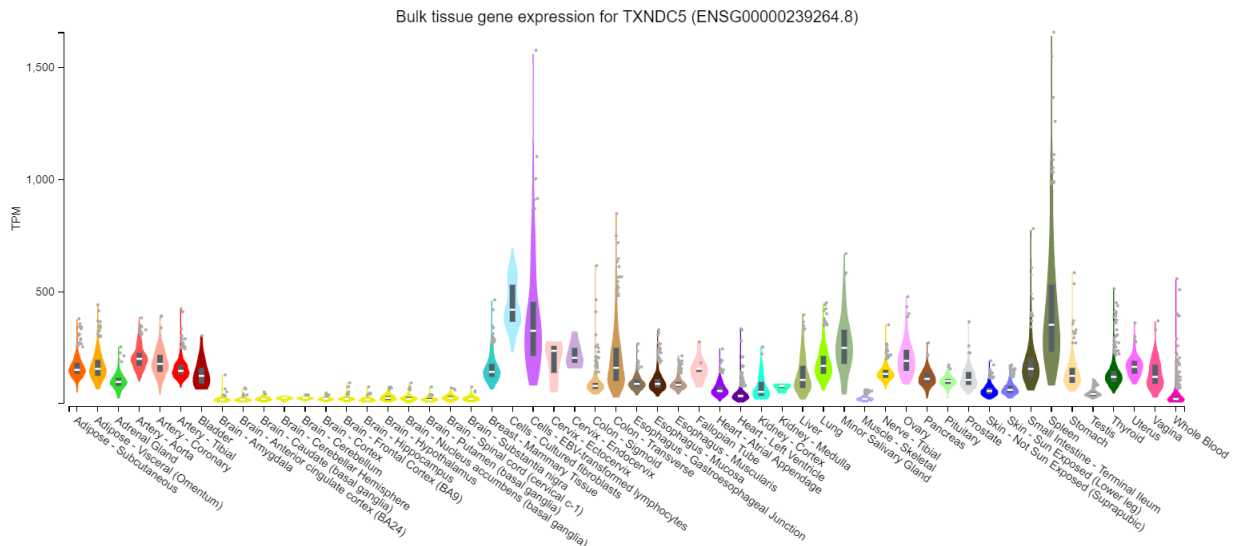


Figura 4. Expresión de TXNDC5 en los diferentes tejidos (15).

2.2.3 Función de TXNDC5

TXNDC5 cataliza el reordenamiento de los enlaces disulfuro gracias a su actividad disulfuro isomerasa. Reduce los enlaces disulfuro formados erróneamente en proteínas recién plegadas, y luego cataliza la oxidación de los residuos para organizar los puentes disulfuro en la estructura nativa. Este proceso se ve favorecido gracias a las condiciones redox del RE. Al mismo tiempo, tiene actividad chaperona independiente de su actividad isomerasa y donde los dominios catalíticos TRX no están involucrados. De esta forma contribuye al plegamiento oxidativo de proteínas de membrana recién sintetizadas (3). Si bien las proteínas mal plegadas son reconocidas por el sistema de control del RE y marcadas para su degradación vía proteosoma, TXNDC5 también puede promover el correcto plegamiento de éstas participando en la transferencia de electrones a otras oxidoreductasas como Ero1 (16).

El estrés oxidativo puede alterar el RE, provocando un plegamiento anormal de proteínas y la apoptosis celular. TXNDC5 está implicada en el correcto plegamiento de éstas y protege a las células de entrar en vías apoptóticas. Para ello, parece interactuar con la isoforma 2 de la NADPH oxidasa (Nox2), formándose así un complejo que inhibe la actividad de Nox2. Asimismo, TXNDC5 reduce RasC118, limitando la activación de Ras. Esta interacción juega un papel importante en las NADPH oxidasas y NOX, modulando la expresión de Ras de una forma indirecta. Por lo que TXNDC5 posee una función antioxidante (17).

Por último, TXNDC5 parece actuar como adaptador celular, interaccionando con el dominio N-terminal del receptor de adiponectinas 1 (Adipo-R1) (18).

2.2.2.4 Interacciones proteína-proteína de TXNDC5

TXNDC5 posee un total de 139 interacciones únicas con otras proteínas (19). Debido a su función chaperona, TXNDC5 interactúa con una amplia cantidad de proteínas involucradas en procesos celulares de gran relevancia. Estos procesos, así como las proteínas concretas con las que interacciona, pueden ser observadas en la *Tabla 4* (3).

Cabe destacar la importancia de TXNDC5 con otras chaperonas, actuando como co-chaperona, y su papel en la degradación proteica, como hemos explicado en el apartado anterior. También se puede observar su implicación en el transporte vesicular (20).

Procesos biológicos	Proteínas
Deacetilación de Histonas	<i>HdAFX, HDAC10, HDAC2, RPD</i>
Factores de transcripción	<i>ATF, BZW1, GNAI3, ZNF207, ZNF706, ZNHIT2</i>
Splicing	<i>PRPF4</i>
Control del ciclo celular	<i>CDK5, VCP, DNASE2</i>
Señalización celular	<i>NENF (fosforilasas MAPK1/ERK2, MAPK3/ERK1 y ATK1/ATK), PPP1R2 (subunidad reguladora PP1), Adipo-R1, AdipoR2, YWHANG, YWHAQ</i>
Transporte celular	<i>YecS (transporte ABC de cisteínas y otros aminoácidos)</i>
Movimiento celular	<i>CSE1L, DBN1, WF1</i>
Ubiquitinación	<i>YOD1, HMG-20, CUL3, UBC, UBE2V1, UBXN1, NPLOC4</i>
Nedilación	<i>DCUN1D1</i>
Chaperonas	<i>HSP90AA1, TBCB, TGM2, TRMT1, UNC45A, ERO1L, ERO1LB</i>
Metabolismo de carbohidratos	<i>ALDOC, LDH, PGD</i>
ATP	<i>ATP6V1A, HSPA8</i>
Producción de Amiloides	<i>APP</i>
Retrovirus	<i>ENV</i>
Transporte vesicular	<i>Prdx4, DNACJ6, DTNBP1, NAPA</i>
Inflamación	<i>CTSZ</i>

Tabla 4. Figura adaptada de Horna-Terrón y cols. (3) en la que se muestra la clasificación actualizada de las proteínas que interaccionan con TXNDC5 según el proceso biológico en el que participan (6,18–20).

2.2.2.5 Implicación de TXNDC5 en diferentes patologías

En 2014 se elaboró una revisión acerca del estado actual de la investigación sobre TXNDC5 y su implicación en distintas enfermedades (3). TXNDC5 es una proteína implicada en patologías de muy diversa índole.

De entre todas ellas podemos destacar su alta expresión en artritis reumatoide (enfermedad autoinmune) mediante la interacción con Adipo-R1 y AdipoR2. También es importante su participación en la diabetes (enfermedad endocrinológica) ayudando al plegamiento de la insulina. Tiene un papel en varias enfermedades hepáticas (esteatosis hepática y hepatitis C) regulando el estrés del RE debido a la acumulación de grasa hepática y la liberación del virus de la hepatitis C respectivamente. No obstante, su papel fundamental lo presenta en la patología tumoral a través de diferentes mecanismos como la ya nombrada interacción con el adaptador Adipo-R1 o la activación del receptor nuclear huérfano NR4A1 y del receptor del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (3).

Por último, cabe destacar la gran cantidad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se han detectado en los loci de *TXNDC5*. Éstos están implicados en el progreso de algunas de las patologías aludidas (artritis y cáncer) y en otras no mencionadas (vitíligo y esquizofrenia) (3).

La mayoría de estas enfermedades están relacionadas con ambientes celulares anaeróbicos propios de situaciones de hipoxia y estrés oxidativo. Sin embargo, el papel de *TXNDC5* en ellas y las interacciones que las propician están muy poco estudiados.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo fue el de actualizar el conocimiento sobre las interacciones moleculares *TXNDC5*, y para ello se realizó una revisión bibliográfica desde el año 2015 hasta la actualidad.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de actualizar la revisión de 2014, se ejecutó una búsqueda en la base de datos [PubMed](#) con los términos “*TXNDC5*” y “*ERp46*” y con el ID “81567” (entrada correspondiente a *TXNDC5* en el mismo sitio web). El período comprendido de la búsqueda fue entre el año 2015 y 2021, y la última revisión se realizó el 24 de marzo de 2021. Se decidió descartar la búsqueda por ID puesto que de los 48 resultados obtenidos sólo los diez primeros mencionaban a *TXNDC5*, por lo que se llegó a la conclusión de que el servidor utilizaba otro criterio a la hora de buscar por ID. Con los términos “*TXNDC5*” y “*ERp46*” se obtuvieron 53 resultados, de los cuales se descartaron dos duplicados y un artículo en chino. El resto de las referencias fueron revisadas críticamente descartando aquellas que no aportaban la información requerida para esta revisión, por lo que finalmente se emplearon 28 referencias en la elaboración de esta memoria.

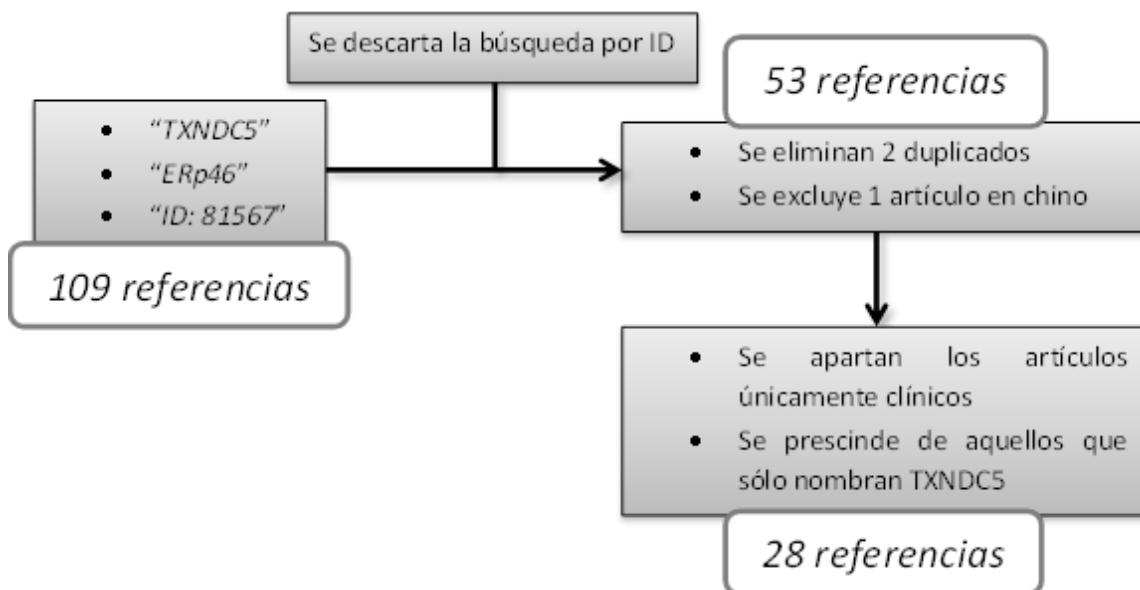


Figura 5. Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica de *TXNDC5*.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El conjunto de vías descritas desde 2015 hasta la actualidad en las que participa TXNDC5, están relacionadas con varias de las patologías citadas en el apartado anterior (sobre todo patologías tumorales), y con algunas nuevas. Es por este motivo que hemos considerado acertado englobar las interacciones descubiertas recientemente en función de las diferentes enfermedades en las que están involucradas, renovando así la revisión de 2014.

5.1 Interacciones de TXNDC5 en cáncer

Se han descubierto varios SNPs de *TXNDC5* asociados al cáncer y a una alta expresión de la proteína. Más concretamente, los polimorfismos intrónicos rs1225944 y rs1225943, se han relacionado con predisposición a padecer carcinoma hepatocelular tanto en el modelo recesivo como en el modelo codominante. De hecho, se ha teorizado con la posibilidad de que afecten al splicing del mRNA de *TXNDC5*, generando una versión truncada de la proteína (3).

Otros polimorfismos de un solo nucleótido que podrían estar involucrados en carcinomas diferentes son rs9505298, rs7771314, rs2815128, rs13210097, rs9392182 (3) y rs408014 (21) que afectan a tumores cervicales, esofágicos y hepáticos. En todos ellos se ha encontrado una alta concentración de TXNDC5 en los tejidos tumorales (3).

Así, la implicación de TXNDC5 en el cáncer parte de una expresión anormalmente elevada de la proteína tanto a nivel transcripcional como a nivel translacional, especialmente, en etapas tempranas de la formación del tumor (2). De hecho, se ha demostrado que cuanto mayor es la expresión de TXNDC5, peor pronóstico tiene el tumor (22–25).

La expresión alta de TXNDC5 facilita la supervivencia de las células cancerosas en ambientes hipóxicos al aumentar el ratio de proliferación, diferenciación y migración de las células tumorales. Del mismo modo, TXNDC5 ayuda a reducir la tasa de apoptosis. Además, la presencia de TXNDC5 conduce a un cambio del microambiente extracelular, lo que facilita la invasión celular tumoral y, de forma posterior, la metástasis (21,22,26–30).

Tal y como se ha comentado anteriormente, TXNDC5 se encuentra principalmente en el RE y aparato de Golgi, y juega un papel clave en el plegamiento y transporte de proteínas. No obstante, una quinta parte de la concentración de proteína se localiza en la membrana plasmática, donde interviene en la transducción de eventos de señales extracelulares, afectando a la respuesta de las células tumorales a las señales oncogénicas extracelulares cuando interactúan con los receptores de membrana. En la *Figura 6* podemos encontrar algunas de las vías mediante las cuales TXNDC5 favorece el crecimiento tumoral (2).

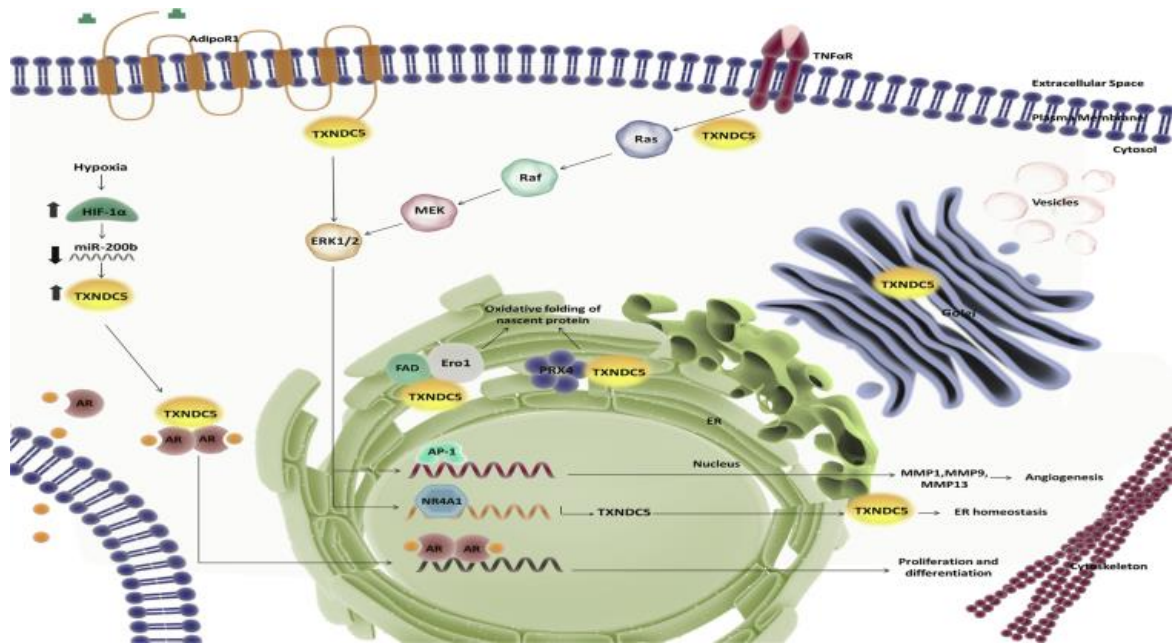


Figura 6. Figura obtenida de Chawsheen y cols. (2018) en la que se explican algunas de las vías de señalización en las que participa TXNDC5. (2).

5.1.1 Expresión de TXNDC5 a través de vías de señalización dependientes de CircRNAs

Las evidencias hasta la fecha indican que los ARN circulares (circRNA) juegan un papel muy significativo en el desarrollo del cáncer, actuando como inhibidores endógenos competitivos (ceRNA) uniéndose a distintos microARN (miR) (26).

Yu y cols. comprobaron que, en carcinoma hepatocelular (HCC), circRNA-104718 está sobreexpresado. Del mismo modo, el aumento de la expresión del miR-218-5p está implicado en una disminución de la proliferación, migración, invasión y un aumento de la apoptosis a través del silenciamiento de TXNDC5 (26).

Por lo tanto, circRNA-104718 podría actuar como ceRNA frente al mRNA de TXNDC5 uniéndose a miR-218-5p. Esta unión reduciría la expresión de miR-218-5p y favorecería la traducción de TXNDC5 (26).

Igualmente, Zang y cols. detallaron una expresión anormalmente elevada de circ_0000517 en CHC. Como ocurre con el caso anterior, circ_0000517 jugaría el papel de ceRNA uniéndose a miR-1296-5p e inhibiendo su acción. Asimismo, al tratarse de un miR supresor de tumores, el aumento de miR-1296-5p impide el crecimiento del tumor hepatocelular y suscita un incremento del ratio de apoptosis interactuando con determinados genes diana, como es el caso de TXNDC5 (27).

Todo esto indicaría que TXNDC5 podría poseer varios mecanismos de regulación a nivel transcripcional. Las vías circRNA-104718/miR-218-5p/TXNDC5 y circ_0000517/miR-1296-5p/TXNDC5 controlarían la expresión de la proteína en carcinoma hepático. La inhibición de los circRNAs o la sobreexpresión de los miR supondrían una disminución en la expresión de TXNDC5, desembocando en apoptosis celular.

5.1.2 Expresión de TXNDC5 a través de la inducción de hipoxia por el factor HIF-1 α

En estudios anteriores a 2015 se ha comprobado que el receptor de andrógenos (AR) está hiperactivado en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), provocando una continua fuente de andrógenos al tumor incluso después del tratamiento antihormonal (28).

TXNDC5 promueve la proliferación de las células de cáncer de próstata dependientes de andrógenos y resistentes a la castración. Para ello, TXNDC5 interacciona directamente con el AR estabilizándolo y promoviendo su translocación nuclear y su posterior transcripción. Del mismo modo, TXNDC5 mejora la respuesta del AR a diversos ligandos y lo hace resistente al fármaco anticancerígeno Enzalutamida (28).

Para estabilizar el AR y aumentar la sensibilidad a los andrógenos, TXNDC5 promueve la activación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR2), provocando la activación sostenida de la proteína quinasa B (AKT) y las cascadas de quinasa reguladas por la señal extracelular incluso cuando la presencia de ligandos es limitada (28).

El mismo estudio revela que la sobreexpresión de TXNDC5 en CRPC podría activar otras vías de señalización como ERK1/2, MET y HER2 debido, principalmente, a que el tratamiento de cáncer de próstata por privación de andrógenos (ADT) es mediado por hipoxia a través del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α). Esta atmósfera hipóxica es la encargada de la producción elevada de TXNDC5 y favorece su unión al AR, provocando la activación de las vías anteriormente destacadas. Sin embargo, la expresión de TXNDC5 se ve reducida por miR-200b, el cual es inhibido por HIF-1 α (28).

Por lo tanto, TXNDC5 se ve regulada por la vía HIF-1 α /miR-200b/TXNDC5. En la *Figura 6* podemos observar la citada vía (2,28).

Por otro lado, Tan y cols. probaron en un estudio proteómico que TXNDC5 está sobreexpresada en cáncer colorrectal (CRC). Los resultados de su trabajo mostraron que, en células de CRC, también existe una asociación positiva entre la expresión del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y TXNDC5. De hecho, la eliminación de TXNDC5 en CRC aumentó notablemente la generación de ROS inducidas por hipoxia y la expresión de marcadores de estrés del RE inducido por hipoxia y marcadores apoptóticos (22).

Esto podría explicar que TXNDC5 funciona como un factor de supervivencia inducido por hipoxia en CRPC y CRC. Para ello, TXNDC5 es activada por HIF-1 α , aunque su expresión puede ser silenciada mediante la unión de miR-200b.

5.1.3 Expresión de TXNDC5 a través de NR4A1

Los receptores nucleares huérfanos (NR4A) son genes tempranos inmediatos inducidos por diversos factores de estrés que se encargan de mantener el equilibrio homeostático. De todos ellos, NR4A1 aumenta la proliferación de células musculares lisas en daño endotelial, así como en células tumorales. Entre otros mecanismos,

NR4A1 regula los genes de TXNDC5 e isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1), los cuales mantienen niveles bajos de estrés oxidativo (31).

Hedrick y cols. puntualizaron que, al silenciar NR4A1 en líneas celulares de carcinoma de células renales claras (RCC) con RNA pequeño de interferencia (siRNA), se obtuvo una disminución del 40-60% del crecimiento celular y la inducción a la apoptosis. Además, la eliminación de NR4A1 supuso una disminución de la concentración de TXNDC5 e IDH1 e inhibió otras vías, como se puede observar en la *Figura 7* (31).

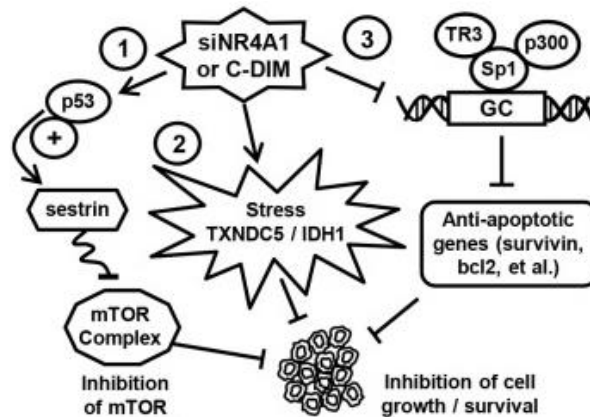


Figura 7. Figura obtenida de Hedrick y cols. (2015) donde se observan los efectos de silenciar NR4A1 en tejido tumoral de RCC (31).

En otra investigación fueron un paso más allá, ya que comprobaron que, en células de rhabdomyosarcoma (RMS), el silenciamiento de NR4A1 supuso la acumulación de ROS y la inducción dependiente de ROS de la interleuquina 24 (IL-24) supresora de tumores en las células del RMS (32).

En resumen, la evidencia mostró que IL-24 está regulada negativamente por TXNDC5 e IDH1 y que al inhibir estas dos proteínas se produce un descenso del crecimiento y migración celulares, así como un aumento de la señal de apoptosis (32).

5.1.4 Expresión de TXNDC5 a través de la vía PI3K/ATK

La subunidad alfa del canal de iones potasio HERG1 (gen 1 relacionado con el éter humano) está estrechamente relacionada con el fenotipo de células cancerosas en varias neoplasias, entre ellas, el carcinoma de células escamosas esofágicas (ESCC). Wang y cols. evaluaron en el siguiente estudio el papel de HERG1 en ESCC (29).

Para ello, eliminaron la expresión de HERG1 en ESCC. Los cambios de expresión de HERG1 alteraron la expresión de proteínas del ciclo celular. Estos efectos fueron revertidos al aumentar la expresión de TXNDC5. Se observó que la eliminación de HERG1 afectaba negativamente a la vía de señalización PI3K/ATK, la cual media en la expresión de TXNDC5 (29).

En definitiva, HERG1 podría contribuir al mal pronóstico en pacientes con ESCC al promover la proliferación, migración e invasión de las células tumorales potenciando TXNDC5 mediante la cascada de señalización PI3K/AKT. El proceso queda reflejado en la *Figura 8* (29).

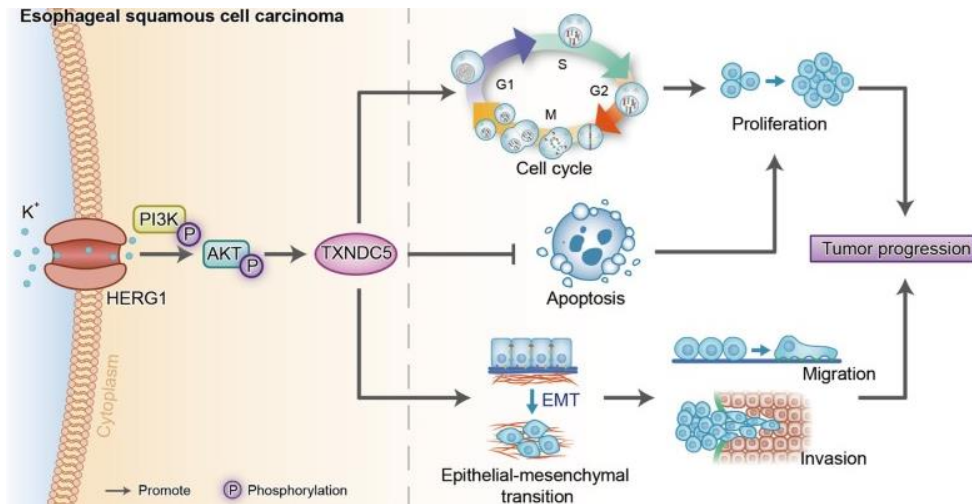


Figura 8. Figura obtenida de Wang y cols. (2019) en la que se observa el proceso mediante el cual TXNDC5 es potenciado en ESCC (29).

5.1.5 Inhibición de SERPINF1 y TRAF1 por TXNDC5

En líneas anteriores hemos resaltado la gran relevancia de la aparición de polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP) en los loci de *TXNDC5* y cómo éstos estaban directamente relacionados con multitud de cánceres diferentes, siendo el cáncer cervical, o cáncer de cuello uterino, uno de los más afectados (21).

Xu y cols. demostraron que, en tejidos de células de cáncer cervical, la inhibición de TXNDC5 supuso un aumento inmediato de la expresión del inhibidor de la peptidasa de serpina F1 (SERPINF1) y del factor 1 asociado al receptor de TNF (TRAF1), los cuales se encargan de inhibir las vías de señalización de la angiogénesis y la invasión celular o metástasis, así como de activar las cascadas de inducción de apoptosis (21).

Podemos entender que la sobreexpresión de TXNDC5 en cáncer cervical contribuiría al proceso de mimetismo vasculogénico y migración y proliferación celular desregulando la expresión de las proteínas SERPINF1 y TRAF1. Del mismo modo, también participaría en el proceso de formación de la red vascular por las células endoteliales de los tumores (21).

5.1.6 Interacción TXNDC5-Srx y su inhibición en Carcinoma pulmonar

En el estudio siguiente, Chawsheen y cols. comprobaron que la eliminación de Srx sensibiliza a las células tumorales para su posterior apoptosis inducida por estrés del RE. Mediante un análisis por espectrometría de masas se identificó la unión de Srx con los dominios tiorredoxina de TXNDC5 formando un complejo Srx-TXNDC5 y facilitando la retención de Srx, una proteína citosólica, al RE. La unión de Srx con TXNDC5 implica la formación de los puentes disulfuro, ya que se manifestó que la mutación de las cisteínas de los dominios Trx de TXNDC5 ponían fin a la interacción. Un posterior experimento demostró que la unión de Srx al RE gracias a TXNDC5 se produce como respuesta al estrés del RE, suponiendo que Srx, gracias a este complejo, favorece la reparación de proteínas dañadas dentro del RE (33).

La función de Srx parece necesaria para mantener el equilibrio redox en células tumorales. La inhibición de Srx da como resultado daño mitocondrial inducido por estrés oxidativo y activación de caspasas, lo que conduce a la apoptosis de las células de adenocarcinoma de pulmón. En las células epiteliales pulmonares normales, el nivel de proteína de Srx es muy bajo, sin embargo, se observó un nivel anormalmente alto de proteína Srx en cáncer de pulmón, particularmente en adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas (33).

Continuando con la investigación se probó que la eliminación de TXNDC5 en células de cáncer de pulmón aceleró la respuesta a proteínas desplegadas (UPR), lo que conllevó un descenso significativo del crecimiento y proliferación celulares, así como la migración de colonias independientes del anclaje. Se observó un aumento de la invasión celular y de la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) en presencia inducida por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) sin alterar significativamente la activación de AP-1 y AKT. A partir de aquí se pudo demostrar que Srx promueve el crecimiento, migración e invasión celulares de las células malignas mediante la activación de la cascada EGFR-MAPK que tiene lugar en el citosol presuntamente (33).

En resumen, TXNDC5 secuestra a Srx en el interior del RE como respuesta al estrés oxidativo del mismo, evitando la proliferación y el desarrollo del cáncer pulmonar. Contradiciendo los parámetros establecidos en la introducción de TXNDC5 en cáncer, el aumento de TXNDC5 en células de cáncer de pulmón provocaría apoptosis celular, mientras que una disminución de su expresión induciría al crecimiento de las células neoplásicas (33).

5.1.7 Mecanismos de acción desconocidos de TXNDC5 en cáncer

Como se ha visto, TXNDC5 tiene gran importancia en muchos tipos de cáncer: pulmón, próstata, colon, mama, esófago, hígado, ovario, etc. De todos ellos, hay algunos tipos de los cuales aún no se ha determinado su mecanismo de acción (2,21–24,26,29,31–34).

Un ejemplo es el cáncer gástrico, donde Wu y cols. observaron que la expresión elevada de TXNDC5 conducía a un aumento de la proliferación, formación de colonias e invasión de las células del adenocarcinoma gástrico. Concretamente, la sobreexpresión de TXNDC5 estaba estrechamente relacionada con las células muy poco diferenciadas del adenocarcinoma, dando un peor pronóstico de la enfermedad (23).

Asimismo, se ha visto que TXNDC5 también se ve aumentada en el adenocarcinoma prostático (24).

Por último, Azimi y cols. manifestaron que TXNDC5 también está sobreexpresada en las últimas etapas del carcinoma escamoso de células cutáneas (CSCC) debido a los ambientes hipóxicos del tumor. Se cree la expresión elevada de TXNDC5 está ligada a un aumento del crecimiento y la invasión de las células tumorales a través de la vía de señalización ERK1/2, aunque también se piensa contribuye a la activación de citoquinas inflamatorias (34).

5.2 Interacciones de TXNDC5 en artritis reumatoide

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad articular inflamatoria crónica caracterizada por daño articular (destrucción de cartílago y hueso), hiperplasia de los fibroblastos sinoviales (SF) y angiogénesis irregular (35).

En pacientes con RA, el nivel de TXNDC5 en fluidos sinoviales y plasma sanguíneo se incrementa respecto a los niveles de la población general, provocando una mayor susceptibilidad de padecer artritis inducida por colágeno (36). Asimismo, TXNDC5 juega un papel importante en otras enfermedades reumáticas como la osteoartritis (37).

5.2.1 Expresión de TXNDC5 por aumento de la hipoxia

Aunque se trata de una enfermedad autoinmune, el aumento de la expresión de TXNDC5 en pacientes con RA se produce en respuesta a estímulos extracelulares, principalmente a situaciones de hipoxia (38). Para ello, como se ha explicado anteriormente, TXNDC5 actúa como adaptador celular interactuando los receptores 1 y 2 de las adiponectinas (Adipo-R1 y Adipo-R2), derivando en un aumento significativo de éstas en las células sinoviales (3).

La activación de Adipo-R1 y AdipoR2 promueve la liberación de citoquinas (entre otras moléculas) tales como TNF- α , IL-1 o IL-6 en tejidos sinoviales, lo que explicaría la destrucción ósea resultante encontrada en pacientes con RA en las fases tardías de la enfermedad (38).

5.2.2 El papel de TXNDC5 en la expresión génica en RA

Además, también se cree que posee una función pro-inflamatoria que contribuye a la angiogénesis de la membrana sinovial, diferenciación celular aberrante y destrucción ósea (35). La expresión de múltiples factores como la metaloproteinasa 13 (MMP13) (36), IL-6 e IL-8 se ve optimizada por la señalización intracelular mediada por TXNDC5 (38).

De ellos, MMP13 facilita la degradación de la matriz extracelular de colágeno (36), mientras que las citoquinas estimulan más la infiltración de células inflamatorias y la muerte de células sinoviales (38). De igual modo, TXNDC5 promueve la angiogénesis mediante la supresión génica de CXCL10 y TRAIL (39).

5.2.3 Expresión de TXNDC5 por miR-573

En el trabajo de Wang y cols. se describió el miRNA miR-573 como un regulador protector de la inflamación en tejidos sinoviales en RA mediante el control de TXNDC5, donde la proteína actúa inhibiendo o suprimiendo la invasión de los fibroblastos sinoviales de la RA (RASf).

Además, la expresión de MMP13 fue regulada por miR-573 en los RASf a través de TXNDC5 durante el progreso de la enfermedad (36).

En resumen, TXNDC5 es silenciada por miR-573 en RASF, lo que provoca un descenso de la expresión de MMP13.

5.2.4 Inactivación de IGFBP1 por TXNDC5

Por otro lado, Li y cols. comprobaron que TXNDC5 inhibe la proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP1) (35).

En dicho estudio se suprimió la expresión de TXNDC5 en los RASF con un RNA pequeño de interferencia (siRNA). Los niveles bajos de TXNDC5 provocaron un aumento significativo de IGFBP1 y una disminución de IL-6. Además, el mismo estudio aclaró que los RASF sin transfectar poseen niveles bajos de mRNA de IGF-1 y de IGFBP1 (35).

Como conclusión, el aumento de la expresión de TXNDC5 en los RASF regula negativamente la expresión de IGFBP1 y, en consecuencia, aumenta la actividad de IGF-1, lo que regula positivamente la proliferación celular, la migración y la producción de IL-6.

Activación de las vías PI3K/AKT y MAPK por TXNDC5 gracias a la inhibición de IGFBP1

La importancia del factor IGFBP1 radica en la regulación que ejerce sobre el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), al cual suprime. La hormona IGF-1, que posee una estructura similar a la insulina, ejerce efectos de promoción del crecimiento celular tales como la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis mediante la activación de las vías PI3K/ATK y MAPK (35).

5.2.5 Inactivación de la vía NF-κB por TXNDC5

De igual manera, un trabajo posterior de Wang y cols. demostró que TXNDC5 tiene un papel importante en la vía de señalización de citoquinas NF-κB en RA. Se probó que TXNDC5 interacciona directamente con la proteína de choque térmico (HSC70) secuestrándola en el citoplasma (40).

La importancia de este suceso reside en que HSC70 activa la vía de señalización celular NF-κB desestabilizando la proteína IκBβ y permitiendo la consecuente liberación de citoquinas IL-1, IL-6 e IL-8 principalmente (40).

En definitiva, TXNDC5 inhibe la vía de señalización NF-κB secuestrando a HSC70 en el citoplasma y evitando la degradación de IκBβ, el cual impide la unión de los dímeros de NF-κB.

5.3 Interacciones de TXNDC5 en diabetes

5.3.1 Papel de TXNDC5 en Diabetes tipo I

En un estudio reciente se teorizó la posibilidad de que una variante genética en heterocigosis del locus de *TXNDC5* que implicase la pérdida de la función del gen estaba fuertemente relacionada con un riesgo alto de padecer diabetes tipo I (41).

El aumento de la expresión de TXNDC5 también puede contribuir a la progresión de la diabetes de diferentes maneras. En pacientes con anticuerpos autoinmunes que atacan a las células β productoras de insulina, los niveles de TXNDC5 se ven incrementados y se asocian positivamente con un mayor riesgo de padecer diabetes tipo I (2).

5.3.2 Papel de TXNDC5 en Diabetes tipo II

La diabetes mellitus tipo II se caracteriza por una resistencia periférica a la insulina, hiperglucemia y secreción defectuosa de insulina por parte de las células β pancreáticas. Éstas son conocidas por tener el RE muy desarrollado, viéndose altamente afectadas por el estrés oxidativo en condiciones hiperglucémicas. TXNDC5 ayuda al correcto plegamiento de la insulina. Se ha comprobado que cuando su concentración decrece en los islotes pancreáticos, la cantidad de insulina se reduce, causando diabetes (42) y, al igual que ocurre con RA, los niveles circulantes bajos de IGFBP1 están asociados con la resistencia a la insulina y predicen el desarrollo de diabetes tipo II (35).

Activación de TXNDC5 mediante la vía IRE1 α –XBP1

En el trabajo realizado por Tsuchiya y cols. se estableció la vía IRE1 α –XBP1 como una vía de señalización clave en la eficiencia del plegamiento oxidativo de la proinsulina. En el mismo, se demostró que la proteína XBP1 era responsable de la producción de cinco proteínas PDI, entre ellas TXNDC5, al unirse a la región promotora de los genes de éstas. Concretamente, se vio que TXNDC5 era responsable de la formación de complejos mixtos de disulfuro con las moléculas de proinsulina recién sintetizadas (43).

Relación de TXNDC5 con la esteatosis hepática

En otro artículo se observó que el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) favorecía la expresión de TXNDC5 en diabetes, la cual ayudaba al correcto plegamiento de la proinsulina, como hemos destacado anteriormente.

GLP-1 también se utiliza en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatosis hepática. Investigando si el tratamiento con GLP-1 podía proteger frente a la NAFLD disminuyendo el estrés del RE, se vio una reducción de la expresión de las proteínas de estrés del RE y un aumento significativo de la expresión de TXNDC5 (14). Asimismo, inhibiendo TXNDC5 por siRNA, se aumentaron la respuesta al estrés del RE y las tasas de apoptosis celular (42).

5.4 Interacciones de TXNDC5 en fibrosis

La fibrosis consiste en el excesivo desarrollo de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparador por un proceso inflamatorio, lo que desencadena un aumento en la producción de matriz extracelular (MEC), compuesta principalmente por fibras de elastina y fibras de colágeno. En los últimos años varios estudios han demostrado que TXNDC5 juega un papel importante en varios tipos de fibrosis (44–47).

El mecanismo de acción por el que TXNDC5 induce la fibrogénesis es similar en todos los tipos estudiados hasta la fecha. Concretamente, TXNDC5 promueve la fibrogénesis del tejido dañado mejorando la señal de TGF- β a través de un aumento del plegamiento y la estabilidad de TGFB β 1. Esto provoca la activación, transdiferenciación y proliferación excesiva de los fibroblastos y el consiguiente aumento de MEC. Además, TGF- β induce la expresión de TXNDC5 mediante un aumento del nivel de estrés del RE gracias a la vía de señalización transcripcional ATF6, generándose un ciclo de retroalimentación positiva (47).

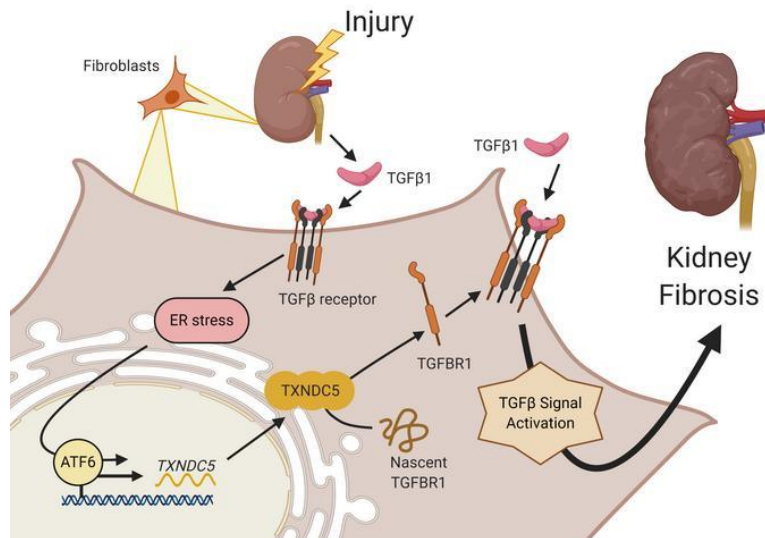


Figura 9. Figura obtenida de Chen y cols. donde se puede observar el papel de TXNDC5 en el desarrollo de la fibrosis, en este caso, renal (47).

Por otro lado, también se ha demostrado que una reducción de la expresión de TXNDC5 ayuda a mejorar notablemente el tejido fibrótico. Concretamente, en tejido cardíaco, la disminución de la expresión de TXNDC5 supuso una recuperación del 70% de la función en ratón (44).

5.4.1 Papel de TXNDC5 en la fibrosis cardíaca

El primer experimento en el que se describió el papel de TXNDC5 en fibrosis fue en un estudio de la cardiopatía. Shih y cols. identificaron TXNDC5 como una proteína del RE altamente expresada en fibroblastos cardíacos (44).

A través de una secuenciación de RNA y un análisis Western-blot, se reveló que TXNDC5 estaba sobreexpresada en ventrículos izquierdos de humanos y ratones dañados. Además, los niveles de expresión de mRNA de TXNDC5 cardíaco se correlacionaron positivamente con los del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y las proteínas de la MEC en estudios *in vivo* e *in vitro* (44).

La eliminación de TXNDC5 provocó un descenso de la activación de los fibroblastos cardíacos humanos inducida por el TGF- β y la regulación positiva de las proteínas de la MEC independiente de SMAD3, mientras que, el aumento de la expresión de TXNDC5 desencadenó el efecto contrario (44).

En el mismo trabajo se vio que TXNDC5 facilitó el plegamiento de las proteínas de la MEC mientras que su ausencia condujo al mal plegamiento y degradación de dichas proteínas. Estos investigadores vieron además que TXNDC5 promueve la activación y proliferación de los fibroblastos cardíacos humanos al mejorar la actividad de la quinasa N-terminal c-Jun a través de ROS aumentadas, procedentes de la NADPH4 oxidasa (NOX4). La regulación positiva de TXNDC5 inducida por el TGF- β en los fibroblastos cardíacos dependía del control de transcripción mediado por el estrés y el factor de transcripción activador 6 (ATF6) del RE (44).

En conclusión, TXNDC5 promueve la fibrosis cardiaca al facilitar el plegamiento de las proteínas de la MEC a través de la señalización de quinasa N-terminal c-Jun sensible a redox, la cual desemboca en la activación del factor TGF- β (42).

5.4.2 Papel de TXNDC5 en la fibrosis pulmonar

Con el fin de repetir los resultados del trabajo de fibrosis de miocardio, Lee y cols. demostraron que TXNDC5 está sobreexpresada en los fibroblastos pulmonares siguiendo el mecanismo explicado al inicio del apartado (45).

Generalmente, cualquier daño en el epitelio alveolar, ya tenga origen exógeno (infección, toxina, radiación) o endógeno (inflamación, estrés oxidativo, respuesta inmune aberrante) desemboca en la liberación de citoquinas profibróticas como TGF- β y TNF- α y factores de crecimiento como IGF-1 (45).

Un aumento de los niveles de estos factores y citoquinas estimulan la activación y proliferación de los fibroblastos pulmonares. Éstos se transforman en miofibroblastos que expresan la α -actina del músculo liso (α -SMA), los cuales son responsables de producir MEC. Los miofibroblastos también modifican la MEC al modular el equilibrio entre las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y sus inhibidores naturales (inhibidor tisular de MMP; TIMP) para promover la fibrosis pulmonar (45).

Asimismo, otro estudio investigó el efecto de las vías de estrés del RE sobre la expresión de TXNDC5 en ratones con fibrosis pulmonar tratados con cristales de sílica. Específicamente se centraron en la vía IRE1 α -XBP1, sobre la cual ya hemos hablado en apartados anteriores. Para comprobar el rol que jugaba esta vía de respuesta a estrés, se inhibió IRE α , obteniendo una concentración elevada de TXNDC5, mientras que la expresión de TGF- β disminuyó (46).

En definitiva, XBP1 controla la expresión de TXNDC5 al unirse a la región promotora de ésta en fibrosis pulmonar provocada por cristales de sílica (46).

5.4.3 Papel de TXNDC5 en la fibrosis renal

De nuevo, el TGF- β es el principal regulador de la fibrosis renal. Una vez se produce el daño en el riñón, las células tubulares epiteliales son bloqueadas en la fase G2/M y secretan enormes cantidades de TGF- β , provocando la activación y conversión de los fibroblastos renales cercanos en miofibroblastos (47).

Chen y cols., que ya habían participado en los experimentos anteriores de fibrosis cardíaca y pulmonar, hipotetizaron que TXNDC5 cumpliría un papel similar al que había ido presentando en los distintos trabajos publicados hasta la fecha.

El resultado fue el esperado: TXNDC5 se vio sobreexpresada en los riñones de pacientes y de ratones modelo que padecían fibrosis renal inducida (47).

6. CONCLUSIONES

1. TXNDC5 juega un papel importante en cáncer, donde su alta expresión promueve la proliferación, diferenciación y migración de las células tumorales, mientras que ayuda reducir la tasa de apoptosis.
2. Su expresión en cáncer está regulada a nivel post-trascripcional, a través de miR-218-5p, miR-1296-5p y miR-200b, y a nivel traduccional, mediante NR4A1 y HERG1. Asimismo, regula la inhibición de SERPINF1 y TRAF1.
3. Contrario al punto anterior, TXNDC5 favorece la apoptosis de las células de cáncer de pulmón al retener a Srx.
4. TXNDC5 se sobreexpresa en artritis reumatoide, activando vías de proliferación y angiogénesis en los fibroblastos de artritis reumatoide.
5. Basándonos en los datos desarrollados anteriormente, se sugiere que la expresión anormal de TXNDC5 y la subsiguiente interrupción de la expresión de IGFBP1 están involucradas en la patogénesis tanto de la artritis reumatoide como de la diabetes, generando una fuerte relación entre ambas.
6. La vía IRE1 α –XBP1 activa a TXNDC5 en las células β -pancreáticas para favorecer el plegamiento de la insulina.
7. La regulación positiva de TXNDC5 por GLP-1 ayuda a decrecer el ratio de apoptosis en esteatosis hepática, mientras que favorece el correcto plegamiento de la proinsulina en diabetes.
8. Las publicaciones mostradas recientemente señalan un claro papel de TXNDC5 en el desarrollo de patologías como fibrosis, siendo el principal regulador TGF- β gracias a la vía de señalización transcripcional ATF6.

CONCLUSIONS

1. TXNDC5 plays an important role in cancer, where its high expression promotes the proliferation, differentiation and migration of tumor cells, while helping to reduce the rate of apoptosis.
2. In cancer, *TXNDC5* is regulated at the post-transcriptional level, through miR-218-5p, miR-1296-5p and miR-200b, and at the translational level, by NR4A1 and HERG1. Likewise, it regulates the inhibition of SERPINF1 and TRAF1.
3. Contrary to the previous point, TXNDC5 favors apoptosis of lung cancer cells by retaining Srx.
4. TXNDC5 is overexpressed in rheumatoid arthritis, activating proliferation and angiogenesis pathways in rheumatoid arthritis fibroblasts.
5. Based on the data developed previously, it is suggested that the abnormal expression of TXNDC5 and the subsequent interruption of IGFBP1 expression are involved in the pathogenesis of both rheumatoid arthritis and diabetes, developing a strong relationship between the two.
6. The IRE1 α – XBP1 pathway activates TXNDC5 in β -pancreatic cells to promote insulin folding.
7. The positive regulation of TXNDC5 by GLP-1 reduces the apoptosis rate in hepatic steatosis, while it favors the correct folding of proinsulin in diabetes.

8. The publications recently shown indicate a clear role for TXNDC5 in the development of pathologies such as fibrosis, being the main regulator TGF- β due to the ATF6 transcriptional signaling pathway.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
2. Chawsheen HA, Ying Q, Jiang H, Wei Q. A critical role of the thioredoxin domain containing protein 5 (TXNDC5) in redox homeostasis and cancer development. *Genes Dis* [Internet]. 2018;5(4):312–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.09.003>
3. Horna-Terrón E, Pradilla-Dieste A, Sánchez-de-Diego C, Osada J. TXNDC5, a newly discovered disulfide isomerase with a key role in cell physiology and pathology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23501–18.
4. National Center for Biotechnology Information [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
5. TXNDC5 Gene - GeneCards | TXND5 Protein | TXND5 Antibody [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TXNDC5>
6. KEGG T01001: 81567 [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.genome.jp/entry/hsa:81567>
7. Gene: TXNDC5 (ENSG00000239264) - ID History - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 104 [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/ldhistory?db=core;q=ENSG00000239264;r=6:7881483-8026646
8. TXNDC5 (thioredoxin domain containing 5) [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_TXNDC5.html
9. PROSITE [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://prosite.expasy.org/doc/PS00014>
10. TXNDC5 - Thioredoxin domain-containing protein 5 precursor - Homo sapiens (Human) - TXNDC5 gene & protein [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q8NBS9>
11. RCSB PDB - 3WGD: Crystal structure of ERp46 Trx1 [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.rcsb.org/structure/3WGD>
12. RCSB PDB - 3WGE: Crystal structure of ERp46 Trx2 [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.rcsb.org/structure/3WGE>
13. RCSB PDB - 3UVT: Crystal structure of the third catalytic domain of ERp46 [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.rcsb.org/structure/3UVT>
14. Ao N, Yang J, Wang X, Du J. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway. *Hepatol Res*. 2016;46(4):343–53.

15. GTEx Portal [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://gtexportal.org/home/gene/TXNDC5>
16. Araki K, Iemura S, Kamiya Y, Ron D, Kato K, Natsume T, et al. Ero1- α and PDIs constitute a hierarchical electron transfer network of endoplasmic reticulum oxidoreductases. *J Cell Biol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Aug 27];202(6):861. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776355/>
17. Gu M-X, Fu Y, Sun X-L, Ding Y-Z, Li C-H, Pang W, et al. Proteomic Analysis of Endothelial Lipid Rafts Reveals a Novel Role of Statins in Antioxidation. *J Proteome Res* [Internet]. 2012 Apr 6 [cited 2021 Aug 27];11(4):2365–73. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr300098f>
18. HK C, J W, S K, F S, AA R, JP W. ERp46 binds to AdipoR1, but not AdipoR2, and modulates adiponectin signalling. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010 Jan 13 [cited 2021 Aug 27];392(2):234–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/20074551>
19. TXNDC5 (RP1-126E20.1) Result Summary | BioGRID [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://thebiogrid.org/123529/summary/homo-sapiens/txn5.html>
20. TXNDC5 protein (human) - STRING interaction network [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bBbJsK9REqMg&sessionId=bvOvJFECCaAX>
21. Xu B, Li J, Liu X, Li C, Chang X. TXNDC5 is a cervical tumor susceptibility gene that stimulates cell migration, vasculogenic mimicry and angiogenesis by downregulating SERPINF1 and TRAF1 expression. *Oncotarget*. 2017;8(53):91009–24.
22. Tan F, Zhu H, He X, Yu N, Zhang X, Xu H, et al. Role of TXNDC5 in tumorigenesis of colorectal cancer cells: In vivo and in vitro evidence. *Int J Mol Med*. 2018;42(2):935–45.
23. Wu Z, Zhang L, Li N, Sha L, Zhang K. An immunohistochemical study of thioredoxin domain-containing 5 expression in gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2015;9(3):1154–8.
24. Duivenvoorden WCM, Hopmans SN, Austin RC, Pinthus JH. Endoplasmic reticulum protein ERp46 in prostate adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2017;13(5):3624–30.
25. Mo R, Peng J, Xiao J, Ma J, Li W, Wang J, et al. High TXNDC5 expression predicts poor prognosis in renal cell carcinoma. *Tumor Biol*. 2016;37(7):9797–806.
26. Yu J, Yang M, Zhou B, Luo J, Zhang Z, Zhang W, et al. CircRNA-104718 acts as competing endogenous RNA and promotes hepatocellular carcinoma progression through microRNA-218-5p/TXNDC5 signaling pathway. *Clin Sci*. 2019;133(13):1487–503.
27. Zang H, Li Y, Zhang X, Huang G. Circ_0000517 contributes to hepatocellular carcinoma progression by upregulating TXNDC5 via sponging mir-1296-5p. *Cancer Manag Res*. 2020;12:3457–68.
28. Wang L, Song G, Chang X, Tan W, Pan J, Zhu X, et al. The role of TXNDC5 in castration-resistant prostate cancer - Involvement of androgen receptor signaling

- pathway. *Oncogene*. 2015;34(36):4735–45.
29. Wang H, Yang X, Guo Y, Shui L, Li S, Bai Y, et al. HERG1 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth and metastasis through TXNDC5 by activating the PI3K/AKT pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):1–16.
 30. Lacey A, Hedrick E, Li X, Patel K, Doddapaneni R, Singh M, et al. Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) as a drug target for treating rhabdomyosarcoma (RMS). *Oncotarget*. 2016;7(21):31257–69.
 31. Hedrick E, Lee SO, Kim G, Abdelrahim M, Jin UH, Safe S, et al. Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) as a drug target for renal cell adenocarcinoma. *PLoS One*. 2015;10(6):1–17.
 32. Hedrick E, Mohankumar K, Lacey A, Safe S. Inhibition of NR4A1 promotes ROS accumulation and IL24-dependent growth arrest in rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Res*. 2019;17(11):2221–32.
 33. Chawsheen HA, Jiang H, Ying Q, Ding N, Thapa P, Wei Q. The redox regulator sulfiredoxin forms a complex with thioredoxin domain– containing 5 protein in response to ER stress in lung cancer cells. *J Biol Chem*. 2019;294(22):8991–9006.
 34. Azimi A, Kaufman KL, Ali M, Arthur J, Kossard S, Fernandez-Penas P. Differential proteomic analysis of actinic keratosis, Bowen's disease and cutaneous squamous cell carcinoma by label-free LC–MS/MS. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2018;91(1):69–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.04.006>
 35. Li J, Xu B, Wu C, Yan X, Zhang L, Chang X. TXNDC5 contributes to rheumatoid arthritis by down-regulating IGFBP1 expression. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(1):82–94.
 36. Wang L, Song G, Zheng Y, Wang D, Dong H, Pan J, et al. MiR-573 is a negative regulator in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2016;13(6):839–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2015.63>
 37. de Seny D, Bianchi E, Baiwir D, Cobraiville G, Collin C, Delière M, et al. Proteins involved in the endoplasmic reticulum stress are modulated in synovitis of osteoarthritis, chronic pyrophosphate arthropathy and rheumatoid arthritis, and correlate with the histological inflammatory score. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70803-7>
 38. Lu Q, Wang J, Zhang X, Tian R, Qiao L, Ge L, et al. TXNDC5 protects synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis from the detrimental effects of endoplasmic reticulum stress. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(1):23–9.
 39. Xu B, Li J, Wu C, Liu C, Yan X, Chang X. CXCL10 and TRAIL Are upregulated by TXNDC5 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *J Rheumatol*. 2018;45(3):335–40.
 40. Wang L, Dong H, Song G, Zhang R, Pan J, Han J. TXNDC5 synergizes with HSC70 to exacerbate the inflammatory phenotype of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis through NF- κ B signaling. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(7):685–96.
 41. Basics I. *Chronic Disease*. 2014;47(6):1–17.

42. Lampropoulou E, Lymperopoulou A, Charonis A. Reduced expression of ERp46 under diabetic conditions in β -cells and the effect of liraglutide. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(1):7–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.011>
43. Tsuchiya Y, Saito M, Kadokura H, Miyazaki J ichi, Tashiro F, Imagawa Y, et al. IRE1-XBP1 pathway regulates oxidative proinsulin folding in pancreatic β cells. *J Cell Biol*. 2018;217(4):1287–301.
44. Shih YC, Chen CL, Zhang Y, Mellor RL, Kanter EM, Fang Y, et al. Endoplasmic reticulum protein TxNDC5 augments myocardial fibrosis by facilitating extracellular matrix protein folding and redox-sensitive cardiac fibroblast activation. *Circ Res*. 2018;122(8):1052–68.
45. Lee TH, Yeh CF, Lee YT, Shih YC, Chen YT, Hung CT, et al. Fibroblast-enriched endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes pulmonary fibrosis by augmenting TGF β signaling through TGFBR1 stabilization. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18047-x>
46. Chen X, Li C, Liu J, He Y, Wei Y, Chen J. Inhibition of ER stress by targeting the IRE1 α –TXNDC5 pathway alleviates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;95(March):107519. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107519>
47. Chen Y-T, Jhao P-Y, Hung C-T, Wu Y-F, Lin S-J, Chiang W-C, et al. Endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes renal fibrosis by enforcing TGF β signaling in kidney fibroblasts. *J Clin Invest*. 2021;131(5).